

* この電子化された添付文書をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品

**2025年 9月改訂(第6版)

*2022年11月改訂(第5版)

製造販売承認番号: 23000EZ00049000

パピローマウイルス核酸キット

コバス 6800/8800 システム HPV

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
- *3. 電子化された添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねます。
- *4. 使用する機器の電子化された添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。また、試薬ごとに設定された反応時間及び温度などは厳守してください。
5. キットの試薬を取り扱う際には保護眼鏡、実験着及び使い捨てゴム手袋を着用し、試薬が皮膚、目、粘膜などに触れないように注意してください。もし、このようなことが起きた場合は、大量の水でじゅうぶんに洗い流し、必要に応じて医師の診察を受けてください。

【形状・構造等(キットの構成)】

コバス 6800/8800 システム HPV 480 テスト用 1 カセット

- | | | |
|-------|------------|--------------|
| ** 1. | プロテアーゼ試液 | [PASE] |
| ** 2. | 溶出試液 | [EB] |
| ** 3. | マスターミックス 1 | [MMX-R1] |
| ** 4. | マスターミックス 2 | [HPV MMX-R2] |

HPV プライマー 1
HPV プライマー 2
HPV プライマー 3
HPV プライマー 4
HPV プライマー 5
HPV プライマー 6
HPV プライマー 7
HPV プライマー 8
HPV プライマー 9
HPV プライマー 10
HPV プライマー 11
HPV プライマー 12
HPV プライマー 13
HPV プライマー 14
HPV プライマー 15
HPV プライマー 16
HPV プライマー 17
HPV プローブ 1
HPV プローブ 2
HPV プローブ 3
HPV プローブ 4
HPV プローブ 5
HPV プローブ 6
HPV プローブ 7
HPV プローブ 8
HPV プローブ 9
HPV プローブ 10

HPV プローブ 11
HPV プローブ 12
HPV プローブ 13
HPV プローブ 14
2'-デオキシアデノシン-5'-三リン酸(dATP)
2'-デオキシシチジン-5'-三リン酸(dCTP)
2'-デオキシグアノシン-5'-三リン酸(dGTP)
2'-デオキシウリジン-5'-三リン酸(dUTP)
Z05 DNA ポリメラーゼ

【使用目的】

子宮頸部細胞中のヒトパピローマウイルス(HPV)16 型、18 型及びその他 12 種類の高リスク型(31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 及び 68 型)DNA の検出
(パピローマウイルス感染の診断の補助)

【測定原理】

- *1. 本キットの測定は以下のステップからなります。試料の調製から増幅及び測定までは「コバス 5800 システム」、「コバス 6800 システム」、「コバス 8800 システム」、「コバス 6800 システム plus」又は「コバス 8800 システム plus」が自動で行います。

(1) 試料の調製

コバス OMNI 検体希釈液を加えた検体又はコントロールにプロテアーゼ試液、コバス OMNI MGP 試薬及びコバス OMNI ライス試薬を添加してインキュベーションします。これによりウイルスが溶解し、試料中の核酸は磁性粒子に吸着します。核酸が吸着した磁性粒子は、磁石により捕らえられて固定され、溶解したウイルスのたん白などの不要な成分は洗浄により除去されます(B/F 分離)。これに溶出試液を加えて核酸を遊離させ試料とし、マスターミックス 1 とマスターミックス 2 を加えて増幅及び測定を行います。

(2) 増幅及び測定

リアルタイム PCR(Polymerase Chain Reaction)法^{1),2)}を応用し、引き続き、自動で行います。測定には蛍光色素(レポーター)及び消光物質(クエンチャー)で標識した HPV DNA 用及び内部コントロール用 DNA プローブを用います。このプローブの蛍光色素は、レポーターとクエンチャーが近くに存在する場合は、クエンチャーにより蛍光が消光され強い蛍光を発することはありませんが、レポーターとクエンチャーが切り離された場合は、レポーターが遊離するために強い蛍光を発するようになります。

2 本鎖 DNA を高温で 1 本鎖に変性させます。温度を下げると HPV DNA 用及び内部コントロール用 DNA プローブが標的配列とハイブリダイズします。また、プライマーが標的配列の 3' 末端側へアニールし、Mn²⁺及びデオキシヌクレオシド三リン酸(dNTP)存在下、耐熱性 Z05 DNA ポリメラーゼの働きにより標的配列に相補的な DNA 鎖が伸長されます。DNA 鎖の伸長と同時に既に標的配列とハイブリダイズしている HPV DNA 用及び内部コントロール用 DNA プローブは Z05 DNA ポリメラーゼの 5'→3' エクソヌクレアーゼ活性により分解され蛍光を発します。この蛍光強度を HPV16 型、18 型、その他 12 種類の高リスク型 HPV 及び内部コントロールごとに、固有の異なる波長で同時に測定します。この「熱変性」、「DNA プローブと標的配列のハイブリダイズ」、「プライマーのアニール」、「耐熱性 Z05 DNA ポリメラーゼによる相補鎖の伸長と DNA プローブの分解による蛍光発光」、「蛍光強度の測定」を所定のサイクルで連続的に繰り返し、各サイクルの PCR 産物をリアルタイムにモニターしながら増幅曲線を作成します。作成した増幅曲線より蛍光強度が一定量以上となるサイクル数を求め、これを Ct 値(Cycle-to-threshold value)とします。HPV16 型、18 型及びその他 12 種類の高リスク型 DNA それぞれについて、規定値以下の Ct 値が求められた場合を陽性、求められなかった場合を陰性と判定

することで、HPV16 型、18 型及びその他 12 種類の高リスク型をそれぞれ同時に検出します。

2. キャリーオーバーコンタミネーションの防止

本キットでは、以下の方法により増幅された DNA 産物のキャリーオーバーコンタミネーションによる誤測定を最小限に抑制しています。

DNA 合成に必要な基質の一つである dTTP の代わりに dUTP を用いて増幅反応を行うため、増幅された DNA の塩基配列はチミン(T)がウラシル(U)に全て置き換わっています。また、この系で増幅された DNA が新たに試験する試料中へ混入した場合、マスターミックスに含まれているウラシル N-グリコシラーゼ(UNG)が作用し DNA 中の U 塩基は除去されます。塩基を失った DNA は構造上極めて不安定な分子であり、増幅反応の最初の加熱によりリン酸結合が切断され、新たな増幅の鋳型とはなり得ません。UNG は高温で失活するため、それ以後に増幅されてくる U 塩基を含む増幅 DNA は影響を受けません。また、UNG は 6 塩基以上の DNA 上のウラシルのみに反応し、モノマーの dUTP や RNA 上のウラシルには作用しません³⁾。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法

本キットの測定試料には、細胞固定液に採取された子宮頸部細胞を用いてください。

(1) 検体の採取法

検体の採取には「PreservCyt(ホロジックジャパン株式会社)」、「SurePath Preservative Fluid(日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)」を使用します。採取方法は使用する製品の説明書に従ってください。

なお、SurePath Preservative Fluid に採取された検体を使用する場合は、コバス HPV 前処理試薬(以下、前処理試薬)を用いて、所定の方法で前処理を実施して下さい。

(2) 検体の輸送と保存

- 1) PreservCyt あるいは SurePath Preservative Fluid に採取された検体は、どちらも 2〜30℃での輸送が可能です。凍結は行わないで下さい。
- 2) PreservCyt に採取された検体(PreservCyt 検体)は、採取後 2〜30℃の条件で 3 ヶ月間安定です。
- 3) SurePath Preservative Fluid に採取された検体(SurePath 検体)は、前処理未実施の状態では採取後 2〜8℃の条件で 3 ヶ月間、15〜30℃の条件で 6 週間安定です。また、コバス PCR セカンドリーチューブ(以下、セカンドリーチューブ)で前処理試薬と混和した状態では 2〜30℃の条件で 6 週間安定です。更に、セカンドリーチューブで前処理試薬と混和したのち熱処理した状態では、2〜30℃の条件で 6 週間安定です。

検体種	2〜8℃	15〜30℃
PreservCyt 検体	3 ヶ月間	3 ヶ月間
SurePath 検体	2〜8℃	15〜30℃
前処理未実施	3 ヶ月間	6 週間
セカンドリーチューブで前処理試薬と混和	6 週間	6 週間
セカンドリーチューブで前処理試薬と混和 + 熱処理	6 週間	6 週間

2. 妨害物質・妨害薬剤

(1) 内因性妨害物質による検討結果

採取した検体に含まれる可能性がある物質について検討した結果、子宮頸管粘液^{*1}による本品への影響は認められませんでした。また、全血及び末梢血単核細胞については、以下の濃度までは本品への影響は認められませんでした。

物質名	PreservCyt 検体	SurePath 検体 ^{*2}
子宮頸管粘液	存在 ^{*1}	存在 ^{*1}
末梢血単核細胞	1.00E + 06 cells/mL	1.00E + 05 cells/mL
全血	10%(v/v)	10%(v/v)

※1 通常検体採取前に子宮頸部から除去される量を意味し

ます。

※2 前処理後の検体における濃度を意味します。

(2) 外因性妨害物質による検討結果

下表に示す 17 種の製品(一般用医薬品及び医療用医薬品)について検討した結果、4 種類の一般用医薬品において通常検体に存在しうる濃度で本品への影響(偽陰性化)が確認されました。また、酢酸については、濃度 5%(v/v)までは本品への影響は認められませんでした(PreservCyt 検体のみ検討)。

本品への影響が確認された製品(海外製品名)	
Metronidazole Vaginal Gel	
Replens TM Long-Lasting Vaginal Moisturizer	
RepHresh TM Odor Eliminating Vaginal Gel	
RepHresh TM Clean Balance TM Feminine Freshness Kit	

本品への影響が確認されなかった製品(海外製品名)	
Clindamycin Phosphate Vaginal Cream	
CVS Tioconazole 1 (Equate TM tioconazole 1)	
Equate TM Vagaine Anti-Itch Cream	
Estrace [®] Cream	
K-Y [®] Ultra Gel	
Monistat [®] 3 Vaginal Antifungal Combination Pack	
Monistat [®] Complete Care Itch Relief Cream	
Gyne-Lotrimin [®] 7	
Norforms [®] Suppositories	
Premarin [®] Vaginal Cream	
Summer's Eve [®] Feminine Deodorant Spray	
VCF [®] - Vaginal Contraceptive Foam	
Yeast Gard Advanced [®]	

3. 交差反応性

下表に示す 41 種の微生物(細菌、菌類及びウイルス)及び本品検出対象外の 25 種類の低リスク型 HPV について検討した結果、いずれも本品への影響は認められませんでした。

本品への影響を検討した 41 種類の微生物	
Adenovirus Type 40	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Bacteroides caccae</i>	Herpes Simplex Virus 1
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	Herpes Simplex Virus 2
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
** <i>Clostridioides difficile</i> (Serogroup B)	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Proteus penneri</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
Cytomegalovirus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Epstein Barr Virus	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Escherichia coli</i>	

本品への影響を検討した 25 種類の低リスク型 HPV			
HPV6	HPV53	HPV67	HPV81
HPV11	HPV54	HPV69	HPV82
HPV26	HPV55	HPV70	HPV83
HPV30	HPV61	HPV71	HPV84
HPV34	HPV62	HPV72	HPV85
HPV40	HPV64	HPV73	HPV89
HPV42			

4. コンタミネーションに関して

本キットではマスターミックス 2 に UNG が添加されており、また、Z05 DNA ポリメラーゼによる DNA 合成に必要な基質の一つである dTTP の代わりに dUTP を用いて PCR を行います。したがって、本キットにて増幅された DNA のキャリーオーバーコンタミネーションによる偽陽性を防止することはできますが、検体間で発生するクロスコンタミネーションを防止することはできません。クロスコンタミネーションは、主に検体を扱ったピペットなどで発生するエアロゾルやピペット本体の汚染が原因となりますので、検査区域の分割やピペットの専用化及び次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 5,000 ppm、0.5%)による器具、実験台の清掃を徹底することで、クロスコンタミネーションを最小限に防止することができます。したがって、本キットの測定に当たっては次の事項を徹底するようにしてください。

- (1) 検体をコバス PCR セカンダリーチューブに分注する際は、安全キャビネットを利用するなどバイオセーフティー/バイオハザードに準拠した環境で実施してください。専用のピペットとチップなどを用意し、ほかの場所との共用は避けてください。ここで使用する器具や保護衣をほかの場所に持ち込まないでください。また、分注時には、すべて静かに操作してエアロゾルの発生をできる限り防止してください。
- (2) 本キットを取り扱う際には微生物や核酸分解酵素のコンタミネーションを避けてください。汗や唾液に含まれる RNase や DNase が少量でも検体に混入しますと、RNA や DNA が分解され測定結果に誤りが生じる可能性があります。
- (3) 実験台及び使用器具などが検体や増幅 DNA で汚染された場合は、用時調製した次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 5,000 ppm、0.5%)でよく拭き取るか、紫外線照射をじゅうぶん行ってください。なお、ピペットなどの内部が汚染されたと判断された場合は、直ちにその使用を中止して新しい器具に交換してください。

以上の事項に従っても、クロスコンタミネーションが起こる可能性がありますので、結果の判定にはじゅうぶん注意してください。なお、HPV 陰性検体及び HPV 強陽性検体を使用して、クロスコンタミネーションの発生率を検証したところ、サンプル間では 0.139% (1/719)、ラン間では 0%(0/470)でした。

5. その他の留意事項

試料中に PCR の妨害物質が存在すると正しい判定結果が得られないので注意してください。また、試料中に標的 DNA が存在しても最小検出感度以下である場合には陰性と判定されることがありますので注意してください。

【用法・用量(操作方法)】

1. 試薬の調製方法

すべての試薬はそのまま用います。

2. 別途必要な器具・器材・試薬

****コバス 5800 システム、コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 及びコバス 8800 システム plus 共通**

- (1) コバス 6800/8800 システム HPV 陽性コントロールキット^{*1}
- (2) コバス 6800/8800 システム パッファ 陰性コントロールキット^{*1}
- (3) コバス HPV 前処理試薬^{*1}
- (4) コバス PCR セカンダリーチューブキット^{*2}

- (5) コバス PCR エクストラキャップセット^{*2}
- (6) コバス OMNI 廃液タンク^{*2}
- (7) コバス OMNI ライシス試薬^{*1}
- (8) コバス OMNI MGP 試薬^{*1}
- (9) コバス OMNI 検体希釈液^{*1}
- (10) コバス OMNI 洗浄試薬^{*1}
- (11) 安全キャビネット(陰圧)
- (12) ゴム手袋(パウダーフリー)
- (13) PreservCyt(ホロジックジャパン株式会社)又は SurePath Preservative Fluid(日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)の液状検体採取容器
- (14) 耐熱性バーコードラベル
- (15) 温度計-20℃/150℃
- (16) ブロック恒温槽
- (17) 恒温ブロック(16 mm 径)

*コバス 5800 システムに用いる器具・器材

- (1) コバス OMNI P プレート 24^{*2}
- (2) コバス OMNI A プレート 24^{*2}
- (3) コバス OMNI 廃液プレート 24^{*2}
- (4) コバス OMNI バイオハザードバッグインサート付き又はコバス OMNI バイオハザードバッグ^{*2}
- (5) CORE チップ 300 μ L^{*2}
- (6) CORE チップ 1000 μ L^{*2}
- (7) コバス 5800 システム
- (8) 検体架設用ラック(用途に応じてコバス 5800 システム 5 連ラックキャリア、コバス 5800 システム 16 ポジションチューブキャリア又はコバス 5800 システム採取メディアコンテナキャリアを用いる)

**コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 及びコバス 8800 システム plus に用いる器具・器材

- (1) コバス OMNI P プレート^{*2}
- (2) コバス OMNI A プレート^{*2}
- (3) コバス OMNI ピペットチップ^{*2}
- (4) コバス OMNI バイオハザードバッグインサート付き^{*2}
- (5) コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 又はコバス 8800 システム plus
- (6) 検体架設用ラック(MPA ラック)^{*2}
- (7) コラプシブルトレイ

※1 別売品の試薬を使用してください。

※2 別売品の消耗品を使用してください。

検体分注専用として下記を用意してください(安全キャビネット内で使用します)。

- (1) 試験管ミキサー
- (2) マイクロピペット(1,000 μ L)及びチップ
(チップは疎水性フィルター付きで、1,000 μ L 用)
- (3) ゴム手袋(パウダーフリー)

3. 操作方法

****測定に必要な検体量は採取容器により異なります。コバス 5800 システムにおいて検体採取容器である PreservCyt を直接架設し測定する場合、3 mL (うち 2.6 mL のデッドボリュウム含む)が必要です。コバス 5800 システム、コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 及びコバス 8800 システム plus においてコバス PCR セカンダリーチューブへ分注し測定する場合、1 測定につき PreservCyt は 1,000 μ L (うち 600 μ L のデッドボリュウム含む)、SurePath は 500 μ L (コバス HPV 前処理試薬 500 μ L+検体量 500 μ L 計 1,000 μ L、うち 600 μ L のデッドボリュウム含む)が必要です。**

** (1) 試料の準備

以下の方法で前処理を行ってください。

PreservCyt

****1)** PreservCyt[®] 試料を検査するため、バーコード付きコバス PCR セカンダリーチューブを用意します。

- **2) 清潔な手袋を着用し、分注直前に PreservCyt 容器を 10 秒間ボルテックスします。
- 3) PreservCyt 容器を開封し、コバス PCR セカンダリーチューブへ 1 mL 以上、4 mL 以下の量を分注します。検体の分注時には常に注意を払い、検体毎に新しいピペットチップを使用してください。分注後は各サンプルチューブを検体架設用ラックへ移すか、キャップをして保管してください。
- 4) 次の検体を分注する前に、分注後の PreservCyt 容器を新しいキャップで再度閉じ、直立した状態で保管してください。
- ※コバス 5800 システムにて、検体採取容器である PreservCyt を直接架設し測定する場合は、システムヘロード直前に 2) の手順のみを行ってください。

SurePath

- 1) 清潔な手袋を着用し、耐熱性バーコード付きコバス PCR チューブを用意し、各チューブへ 0.5 mL のコバス HPV 前処理試薬を分注します。
- **2) 清潔な手袋を着用し、分注直前に SurePath 容器を 10 秒間ボルテックスします。
- 3) SurePath 容器を開封し、コバス HPV 前処理試薬を分注した耐熱性バーコード付きコバス PCR チューブへ、検体を 0.5 mL 分注します。検体の分注時には常に注意を払い、検体毎に新しいピペットチップを使用してください。分注後はサンプルチューブのキャップをし、次の検体を分注する前に、分注後の SurePath 容器も新しいキャップで再度閉じ、直立した状態で保管してください。
- 4) 各サンプルチューブを 1 秒間ボルテックスします。
- 5) 95℃に設定したブロック恒温槽に各サンプルチューブを移し、20 分間インキュベートします。
- 6) 各サンプルチューブをラックへ移し、室温で 10 分間冷まします。サンプルチューブが熱くなっている場合があるので注意してください。
- 7) 各サンプルチューブを 5 秒間ボルテックスします。
- ***6) までの手順に従った後、コバス HPV 前処理済の SurePath 検体は 2～30℃で 6 週間保存できます。
- **2) コバス 5800 システム、コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 及びコバス 8800 システム plus の操作方法
各機器の取扱説明書を参照ください。
操作の概略は最終頁の図を参照してください。

【測定結果の判定法】

1. 測定結果の判定

※「コバス 5800 システム」、「コバス 6800 システム」、「コバス 8800 システム」、「コバス 6800 システム plus」及び「コバス 8800 システム plus」では、検体及びコントロールの測定結果判定を自動で行います。各コントロールが正しく測定され各検体が判定可能な場合は、測定結果は次のように表示されます。なお、測定結果が判定不能の場合は測定画面又は印字用紙に“Invalid”の結果とともにフラグが表示されるので、各機器の取扱説明書を参照してください。

コントロールの測定結果

コントロールの種類	表示
コバス 6800/8800 システム HPV 陽性コントロールキット	Valid
コバス 6800/8800 システム パッファ 陰性コントロールキット	Valid

検体の測定結果

**1) HPV 16 型、HPV 18 型、その他 12 種類の高リスク型 HPV と分けて結果表示する場合

表示	解釈※
Other HR HPV Positive, HPV16 Positive, HPV18 Positive	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陽性 HPV16 型 : 陽性 HPV18 型 : 陽性
Other HR HPV Positive, HPV16 Positive, HPV18 Negative	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陽性 HPV16 型 : 陽性 HPV18 型 : 陰性
Other HR HPV Positive, HPV16 Negative, HPV18 Positive	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陽性 HPV16 型 : 陰性 HPV18 型 : 陽性
Other HR HPV Negative, HPV16 Positive, HPV18 Positive	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陰性 HPV16 型 : 陽性 HPV18 型 : 陽性
Other HR HPV Positive, HPV16 Negative, HPV18 Negative	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陽性 HPV16 型 : 陰性 HPV18 型 : 陰性
Other HR HPV Negative, HPV16 Positive, HPV18 Negative	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陰性 HPV16 型 : 陽性 HPV18 型 : 陰性
Other HR HPV Negative, HPV16 Negative, HPV18 Positive	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陰性 HPV16 型 : 陰性 HPV18 型 : 陽性
Other HR HPV Negative, HPV16 Negative, HPV18 Negative	その他 12 種類の高リスク型 HPV : 陰性 HPV16 型 : 陰性 HPV18 型 : 陰性
Other HR HPV, HPV16, HPV18 いずれか 1 つ以上が Invalid	判定不能(要再検)

**2) 14 種類の高リスク型 HPV を一括結果表示する場合

表示	解釈※
HR HPV Positive	14 種類の高リスク型 HPV:陽性
HR HPV Negative	14 種類の高リスク型 HPV:陰性
HR HPV Invalid	判定不能(要再検)

※ 個々の結果表示(HPV16 型、18 型、その他 12 種類の高リスク型)で“Invalid”と表示されていないかぎり、その判定は有効です。

- “Negative”とは、コルボスコピー検査等の精密検査の実施を阻むものではありません。
- “Positive”とは、少なくとも 1 つ以上の高リスク型 HPV の感染を意味しますが、低リスク型 HPV の同時感染を否定するものではありません。
- 測定結果は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
- “Invalid”とは、HPV16 型、18 型あるいはその他 12 種類の高リスク型で少なくとも 1 つ以上が Invalid となった場合に表示され、再検が必要となります。再検は 2 回までとし、有効な結果が得られなかった場合は検体を採取しなおしてください。SurePath 検体の再検は前処理未実施の検体から行ってください。有効な結果が得られなかった場合は検体を採取しなおしてください。

2. 結果の判定にかかる注意

- (1) 以下の検体では、偽陰性又は有効な結果が得られない可能性がありますので、注意してください。
- 血液が大量に混入している検体
 - 子宮頸部細胞検体で局所の分泌物が多量に混入した場合
 - PCR 反応を抑制する物質が含まれる検体
 - 適切な保存条件で保管されていなかった検体
 - SurePath 検体種において前処理を実施しなかった検体
- 上記のような検体の場合は、適切な検体を再度採取し測定を行ってください。DNA 抽出操作及び測定操作

- が適切であると判断された場合は、再度測定してください。
- (2) 臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて担当医師が総合的に判断してください。

【性能】

1. 性能

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い以下の試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

- (1) 「管理用試料 1」を 8 回同時に測定するとき、有効測定数は 7 回以上であり、すべての有効測定値は以下の範囲内にある。

HPV 16 型 DNA の Ct 値: 33.5～36.8

HPV 18 型 DNA の Ct 値: 33.5～36.9

その他 12 種類の高リスク型 HPV DNA の Ct 値: 33.6～36.6

内部コントロール DNA の Ct 値: 30.6～36.0

ただし、有効測定値が上記範囲外であった場合でも以下の範囲内である場合には、更に「管理用試料 1」を 16 回同時に測定し、有効測定数は 15 回以上、初回の有効測定結果と合わせたすべての有効測定値が以下の範囲内にあることを確認する。

HPV 16 型 DNA の Ct 値: 33.0～37.3

HPV 18 型 DNA の Ct 値: 33.0～37.4

その他 12 種類の高リスク型 HPV DNA の Ct 値: 33.2～37.0

内部コントロール DNA の Ct 値: 29.9～36.7

- (2) 「管理用試料 2」を 4 回同時に測定するとき、有効測定数は 3 回以上であり、すべての有効測定値は以下の範囲内にある。

HPV 16 型 DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

HPV 18 型 DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

その他 12 種類の高リスク型 HPV DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

内部コントロール DNA の Ct 値: Ct 値は得られないあるいは 36.7 を超過する

ただし、有効測定値の 1 つが上記範囲外であった場合には、更に「管理用試料 2」を 17 回同時に測定し、有効測定数は 16 回以上、初回の有効測定結果と合わせたすべての有効測定値のうち 94.7%以上が以下の範囲内にあることを確認する。

HPV 16 型 DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

HPV 18 型 DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

その他 12 種類の高リスク型 HPV DNA の Ct 値: Ct 値は得られない

内部コントロール DNA の Ct 値: Ct 値は得られないあるいは 36.7 を超過する

管理用物質

「管理用試料 1」は、以下の成分を含む液である。

HPV16 型塩基配列含有プラスミド DNA 約 160 コピー/mL

HPV18 型塩基配列含有プラスミド DNA 約 160 コピー/mL

HPV39 型塩基配列含有プラスミド DNA 約 160 コピー/mL

内部コントロール DNA 塩基配列含有プラスミド DNA 約 1,400 コピー/mL

「管理用試料 2」は、緩衝剤等を含む液である。

2. 最小検出感度 (LoD)

本品の検出対象である 14 種類の高リスク型 HPV についてジェノタイプごとの LoD を検討するため、各ジェノタイプの HPV プラスミド DNA の希釈系列試料を作製し、本品で多重測定しました。95%以上の陽性率(陽性と判定された測定数/有効であった測定数×100)を示す最小検出濃度を LoD と定義した結果、各ジェノタイプの LoD は下表のとおりでした。各ジェノタイプの最小検出感度の検討結果

ジェノタイプ	PreservCyt 検体	SurePath 検体
HPV16	40 コピー/mL	320 コピー/mL
HPV18	40 コピー/mL	160 コピー/mL
HPV31	640 コピー/mL	2,560 コピー/mL
HPV33	1,280 コピー/mL	2,560 コピー/mL
HPV35	640 コピー/mL	1,280 コピー/mL
HPV39	640 コピー/mL	1,280 コピー/mL
HPV45	640 コピー/mL	1,280 コピー/mL
HPV51	640 コピー/mL	1,280 コピー/mL
HPV52	1,280 コピー/mL	2,560 コピー/mL
HPV56	10,000 コピー/mL	20,000 コピー/mL
HPV58	2,560 コピー/mL	2,560 コピー/mL
HPV59	2,560 コピー/mL	5,000 コピー/mL
HPV66	10,000 コピー/mL	20,000 コピー/mL
HPV68	2,560 コピー/mL	5,200 コピー/mL

また、HPV16 型及び 18 型に対する LoD を検討するため、SiHa 細胞(HPV16 型感染細胞)及び HeLa 細胞(HPV18 型感染細胞)の希釈系列試料を作製し、本品で多重測定しました。95%以上の陽性率(陽性と判定された測定数/有効であった測定数×100)を示した最小検出濃度を本品の最小検出感度と定義した結果、SiHa 細胞(HPV16 型)に対する LoD は PreservCyt 検体及び SurePath 検体ともに 16 cells /mL であり、HeLa 細胞(HPV18 型)に対する LoD は PreservCyt 検体で 16 cells /mL、SurePath 検体で 8 cells/mL でした。

HPV16 型に対する最小検出感度の検討結果

・PreservCyt 検体

SiHa 細胞濃度	陽性数/測定数	陽性率	95%信頼性区間
32 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
16 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
8 cells/mL	22/24	91.7%	73.0% - 100%

・SurePath 検体

SiHa 細胞濃度	陽性数/測定数	陽性率	95%信頼性区間
32 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
16 cells/mL	23/24	95.8%	78.9% - 100%
8 cells/mL	21/24	87.5%	67.6% - 97.3%

HPV18 型に対する最小検出感度の検討結果

・PreservCyt 検体

HeLa 細胞濃度	陽性数/測定数	陽性率	95%信頼性区間
32 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
16 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
8 cells/mL	22/24	91.7%	73.0% - 100%

・SurePath 検体

HeLa 細胞濃度	陽性数/測定数	陽性率	95%信頼性区間
16 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
8 cells/mL	24/24	100%	85.8% - 100%
4 cells/mL	20/24	83.3%	62.6% - 95.3%

3. 相関性試験成績

(1) PreservCyt 検体での既承認品との相関

PreservCyt に採取した 6,961 例の臨床検体を用いて弊社既承認品との相関性(一致率)を検討した結果、以下の結果が得られました。

HPV 16 型		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	142	73	215
	陰性	1	6,745	6,746
	合計	143	6,818	6,961

一致率(95%信頼性区間) : 98.9%(98.7%－99.2%)

HPV 18 型		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	63	28	91
	陰性	1	6,869	6,870
	合計	64	6,897	6,961

一致率(95%信頼性区間)：99.6%(99.4%－99.7%)

その他 12 種類の 高リスク型 HPV		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	708	72	780
	陰性	62	6,119	6,181
	合計	770	6,191	6,961

一致率(95%信頼性区間)：98.1%(97.7%－98.4%)

(2) SurePath 検体での既承認品との相関

SurePath に採取した 5,755 例の臨床検体を用いて弊社既承認品との相関性(一致率)を検討した結果、以下の結果が得られました。

HPV 16 型		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	119	39	158
	陰性	4	5,592	5,596
	合計	123	5,631	5,754 ^{※1}

**一致率(95%信頼性区間)：99.3% (99.0%－99.4%)

※1 1 検体、当該チャネルの結果が判定不能のため、除外

HPV 18 型		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	55	16	71
	陰性	0	5,683	5,683
	合計	55	5,699	5,754 ^{※1}

一致率(95%信頼性区間)：99.7% (99.5%－99.8%)

※1 1 検体、当該チャネルの結果が判定不能のため、除外

その他 12 種類の 高リスク型 HPV		弊社既承認品		
		陽性	陰性	合計
本品	陽性	580	21	601
	陰性	140	5,014	5,154
	合計	720	5,035	5,755

一致率(95%信頼性区間)：97.2% (96.7%－97.6%)

4. 臨床試験(参考)

米国で 25 歳以上の子宮頸癌検診受診者を対象として実施された臨床試験において、本品及び弊社既承認品による HPV 検査及び組織診の結果が有効であった検体において、本品と弊社既承認品の中等度異型性以上(CIN2 及び CIN3)検出に関する性能を比較しました。対象となった PreservCyt 検体は 995 検体、SurePath 検体は 841 検体であり、組織診で CIN2 以上の病変を有した症例はそれぞれ 65 検体及び 58 検体でした。

解析の結果、PreservCyt 検体において本品が CIN2 以上を検出する感度は 93.8%、特異度は 41.7%であり、SurePath 検体では感度は 93.1%、特異度は 43.4%でした。本品の CIN2 以上を検出する性能は、いずれの検体においても弊社既承認品とほぼ同等であることが示されました。

・ PreservCyt 検体

	本品	弊社既承認品
感度 (95%信頼性区間)	93.8% (85.2% - 97.6%)	93.8% (85.2% - 97.6%)
特異度 (95%信頼性区間)	41.7% (38.5% - 44.9%)	43.3% (40.2% - 46.5%)

・ SurePath 検体

	本品	弊社既承認品
感度 (95%信頼性区間)	93.1% (83.6% - 97.3%)	94.8% (85.9% - 98.2%)
特異度 (95%信頼性区間)	43.4% (40.0% - 46.9%)	33.6% (30.4% - 37.0%)

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止)の注意

- (1) 検体及び本キットの取扱いには、使い捨て手袋、実験着などの保護衣及び保護用眼鏡を着用するなど、人体に直接触れないように注意してください。また、測定終了後はよく手を洗ってください。
- (2) ピペットは口で吸わないでください。
- (3) 試薬が誤って目や口に入った場合には、直ちに水でじゅうぶんに洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当てなどを受けてください。
- (4) 試薬が誤って皮膚及び粘膜に付着した場合には、直ちに多量の水で洗い流してください。
- (5) 試薬をこぼした場合には水で希釈してから拭き取ってください。
- (6) 検体をこぼした場合は、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 5,000 ppm、0.5%)などの消毒液を使用してじゅうぶんに拭き取ってください。なお、拭き取る際には、ゴム製の手袋などにより手を保護してください。
- (7) 検体及び本キットを取り扱う場所では飲食又は喫煙をしないでください。
- (8) 検体は感染性を有するものとして、各施設の安全規定に従って取り扱ってください。
- (9) 検体を取り扱う際に使用した器具類は高圧蒸気滅菌器を用いて 121℃で 20 分間以上加熱滅菌処理をするか、次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 5,000 ppm、0.5%)に 1 時間以上浸すなどにより消毒してください。これらの作業中はじゅうぶんに換気を行ってください。
- (10) 検体を取り扱う際に使用する機器等の故障による不適正な検体分注・前処理にご注意ください。正しい測定結果を得られない場合があります。検査に使用する機器・備品類の定期的な点検を行ってください。
- (11) ブロック恒温槽を使用する際は熱傷にご注意ください。

2. 使用上の注意

- ** (1) プライマー及びプローブは、測定する遺伝子の中でも保存性が高く変異が少ない遺伝子領域を反応のターゲットとしていますが、稀に起こる遺伝子の変異や欠損/挿入などにより、反応性が低下し正確に測定できない場合や検出できない場合があります。
- (2) ウイルス DNA の測定・検出の結果は、検体採取の方法や感染の進行度などの患者因子の影響を受ける場合があります。
- (3) 従来の測定方法から新しい測定方法に変更する場合は、変更前後の測定方法の相関性などを確認のうえご利用ください。
- ** (4) 本品の検査の有効性は、本品で使用されることを意図した弊社の試薬、消耗品及び別売品にて検証されています。また、その容器・付属品などはほかの目的に転用しないでください。
- (5) 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結させるなど指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (6) ロットの異なる試薬又は残った試薬を混ぜ合わせて使用しないでください。
- ** (7) コパス 6800/8800 システム HPV、コパス 6800/8800 システム HPV 陽性コントロールキット、コパス 6800/8800 システム バッファ 陰性コントロールキット及びコパス OMNI MGP 試薬

を使用する際は、試薬冷蔵庫から取り出したら、すみやかに機器にセットしてください。コバス OMNI 検体希釈液及びコバス OMNI ライス試薬は、室温に戻してから機器にセットしてください。

- (8) 使用開始後の試薬は微生物の汚染にご注意ください。
(9) 検査区域の分割やピペットの専用化及び次亜塩素酸剤(有効塩素濃度 5,000 ppm、0.5%)による器具、実験台の清掃などを徹底して行ってください。

- (10) 本キットを取り扱う際には微生物や核酸分解酵素のコンタミネーションを避けてください。汗や唾液に含まれる RNase 又は DNase が少量でも検体に混入しますと、RNA や DNA が分解され測定結果に誤りが生じる可能性があります。

- ※(11) プロテアーゼ試液(PASE)、内部コントロール(DNA-IC)、溶出試液(EB)、マスターミックス 1(MMX-R1)及びマスターミックス 2(HPV MMX-R2)について、一度使用した試薬は、2～8℃で 90 日又は使用期限のうち、短い日付まで安定です。これらの試薬は、「コバス 5800 システム」では測定合計回数 40 回又は機器上で合計 36 日間まで使用が可能です。「コバス 6800 システム」、「コバス 8800 システム」、「コバス 6800 システム plus」及び「コバス 8800 システム plus」では測定合計回数 20 回又は機器上で合計 20 時間まで使用が可能です。

- ※(12) コバス HPV 前処理試薬は開封後、15～30℃で 21 日間又は使用期限のうち、短い日付まで最大 4 回まで繰り返し使用が可能です。

- ※(13) プロテアーゼ試液(PASE)にはアレルギー反応を起こすおそれのあるサチライシンが含まれていますので、取扱いにはじゅうぶんに注意してください。

3. 廃棄上の注意

- (1) 測定により生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処理を行ってください。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規定に従ってください。

- (2) 使用後の容器を廃棄する場合には、廃棄物に関する規定に従って医療廃棄物又は産業廃棄物など区別して処理してください。

- (3) 廃棄する際は、水質汚濁法等の規制に留意して処理してください。

- ※(4) コバス OMNI ライス試薬及び機器から出た廃液はグアニジンチオシアン酸塩を含みます。グアニジンチオシアン酸塩は次亜塩素酸剤と反応して有毒ガスを発生することがありますので、次亜塩素酸剤と接触させないでください。

- ※(5) マスターミックス 1、マスターミックス 2、コバス 6800/8800 システム HPV 陽性コントロールキット、コバス 6800/8800 システムバッファ陰性コントロールキット、コバス OMNI MGP 試薬及びコバス OMNI 検体希釈液は保存剤として 0.1%以下のアジ化ナトリウムを含みます。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性のある金属アジドを生成することがあるため、廃棄の際には多量の水で洗い流してください。

- ※(6) 使用済みコバス OMNI P プレート 24、コバス OMNI P プレート及びピペットチップはグアニジンチオシアン酸塩を含みます。グアニジンチオシアン酸塩は次亜塩素酸剤と反応して有毒ガスを発生することがありますので、次亜塩素酸剤と接触させないでください。

4. その他の注意

本品による測定値は既存製品と高い相関性を示しますが、系統的な誤差を生じる場合がありますので、必要に応じて相関性について検討されることをお勧めします。

【貯蔵方法・有効期間】

1. 貯蔵方法
2～8℃
2. 有効期間
*24 ヶ月
使用期限(Exp.)は外箱に記載してあります。

【包装単位】

※コバス 6800/8800 システム HPV 増幅・検出用試薬セット 480 480 テスト

** 1. プロテアーゼ試液	[PASE]	1×38 mL
** 2. 空容器		1
** 3. 溶出試液	[EB]	1×38 mL
** 4. マスターミックス 1	[MMX-R1]	1×14.5 mL
** 5. マスターミックス 2	[HPV MMX-R2]	1×17.5 mL

(各構成試薬の詳細につきましては、【形状・構造等(キットの構成)】を参照してください)

【主要文献】

- 1) Higuchi, R. et al. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Biotechnology (N Y). 1992, 10, p.413～417.
2) Heid, C.A. et al. Real time quantitative PCR. Genome Research. 1996, 6, p.986～994.
3) Longo, M.C. et al. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. Gene. 1990, 93, p.125～128.

【問い合わせ先】

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

※カスタマーソリューションセンター

〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70

フリーダイヤル：0120-600-152

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70

フリーダイヤル：0120-600-152

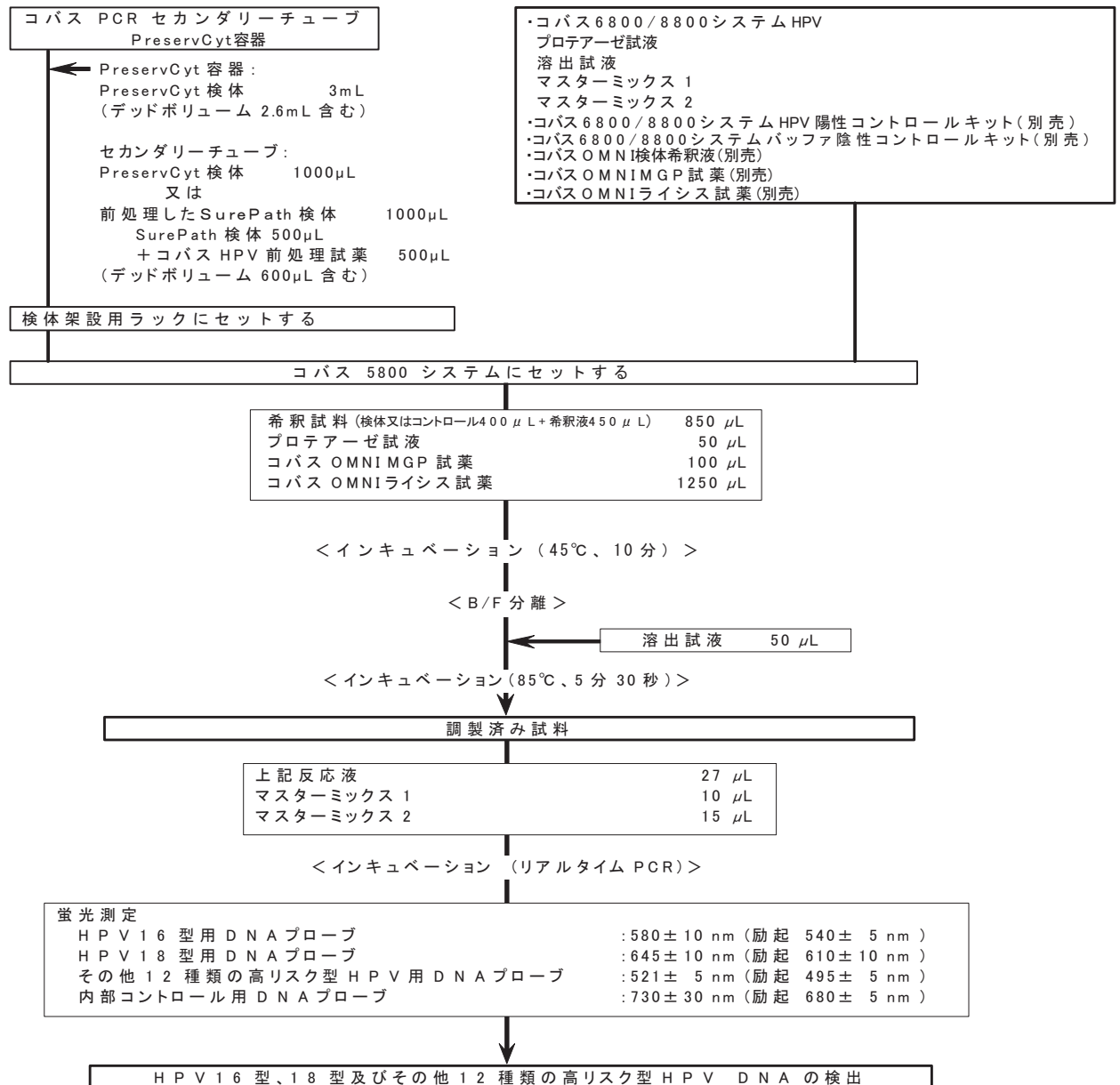
《特許に関連するお知らせ》

本製品をご購入頂きましたお客様は、これら製品をヒトの体外診断目的における PCR による核酸配列の増幅と検出及びその関連工程に使用することが許諾されています。この特定された使用許諾権以外には、いかなる種類の特許権又はライセンスも許諾されているものではありません。

コバスは Roche の登録商標です。
その他の全ての製品名及び商標は、各所有者に帰属します。

**《操作概略》

コバス 5800 システム



**《操作概略》

コバス 6800 システム、コバス 8800 システム、コバス 6800 システム plus 又はコバス 8800 システム plus

